





**1-PHENYLISOQUINOLINE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP59110691  
**Publication date:** 1984-06-26  
**Inventor:** ERUMARU KONTSU; HANSUIERUKU KURUUZE  
**Applicant:** HOECHST AG  
**Classification:**  
**- international:** *C07D213/38; C07D213/40; C07D213/50; C07D401/04; C07D213/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/47; B01J31/12; C07D213/38; C07D213/40; C07D213/50; C07D401/04*  
**- european:** C07D213/38; C07D213/40B; C07D213/50; C07D401/04  
**Application number:** JP19830225528 19831201  
**Priority number(s):** DE19823244594 19821202

**Also published as:**

 EP0110372 (A1)  
 US4547508 (A1)  
 DE3244594 (A1)  
 EP0110372 (B1)

**Report a data error here**

Abstract not available for JP59110691

Abstract of corresponding document: **US4547508**

1-Phenylisoquinoline derivatives of the general formula I and a process for their preparation are described. They act on the central nervous system, in particular as antidepressants.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—110691

⑤Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 401/04  
 A 61 K 31/47  
 // B 01 J 31/12  
 C 07 D 213/38  
     213/40  
     213/50  
 (C 07 D 401/04  
     211/00  
     217/00 )

識別記号  
 AAK

庁内整理番号  
 7431—4C  
 7169—4C  
 7059—4G  
 7138—4C  
 7138—4C  
 7138—4C  
 7138—4C  
 7138—4C  
 6675—4C

⑬公開 昭和59年(1984)6月26日

発明の数 4  
 審査請求 未請求

(全 11 頁)

## ⑭ 1-フェニルイソキノリン誘導体

⑯特 願 昭58—225528  
 ⑯出 願 昭58(1983)12月1日  
 優先権主張 ⑰1982年12月2日⑱西ドイツ  
                     (DE)⑲P3244594.6  
 ⑳発 明 者 エルマル・コンツ  
                     ドイツ連邦共和国デー-6233ケ

ルクハイム/タウヌス・ブリュ  
 ニングシュトラッセ9  
 ⑰出 願 人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシ  
                     ヤフト  
                     ドイツ連邦共和国フランクフル  
                     ト・アム・マイン (番地なし)  
 ㉑代 理 人 弁理士 山下白

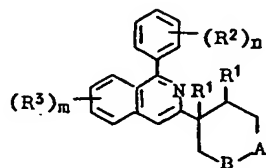
最終頁に続く

## 明 細 書

1 発明の名称 1-フェニルイソキノリン誘導  
 体

## 2 特許請求の範囲

## 1) 式 I

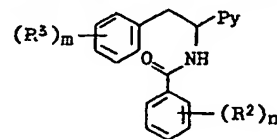


I

[ただし式中、mおよびnは互いに独立して  
 1または2を表わし、AおよびBはCH<sub>2</sub> また  
 はN-R<sup>4</sup>基(ただし式中、R<sup>4</sup>は水素、ベンジル  
 または直鎖状または分枝鎖状の飽和または不  
 飽和C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基である)を表わし、  
 基R<sup>1</sup>は水素を表わすか、または一絡になつて  
 結合を表わし、R<sup>2</sup>は水素、ハロゲン、ヒドロ  
 キシル、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル

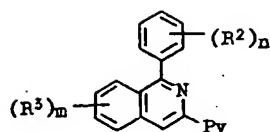
またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ基を表わし、そし  
 てR<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニト  
 ロ、アミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>  
 -アルコキシ基、またはベンジルオキシ、メ  
 チレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を  
 表わす]の1-フェニルイソキノリン誘導体。

2) 特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物  
 を製造するにあたり、a) 式II



II

(ただし式中、m、n、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は式I  
 に対して示された意味を有し、そしてPyは3-  
 または4-ピリジル基を表わす)の化合物を  
 高沸点の溶媒中100~220℃の温度で脱水剤  
 と反応させて式III



III

のイソキノリン誘導体を得、つぎにこのようにして得られた式IIIの化合物をアルキル化剤  $Z-R^4$  (ただし式中、Zは沃素、臭素、塩素またはメシルまたはトシル基を表わし、そして  $R^4$  はベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を表わす)と反応させ、そしてそのようにして得られた第4級ピリジウム塩を金属水素化物錯体で還元して式I (ただし式中、基  $R^1$  は一緒になつて結合を表わし、そして  $R^4$  はベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を表わす)の化合物を得るか、またはb)式IIIの化合物を接触的に還

元して式I (ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、AおよびBは式Iに対して記載された意味を有し、そして基  $R^1$  および  $R^4$  は水素である)の化合物を得、そして場合によりこのようにして得られた式Iの化合物を式  $Z-R^4$  のアルキル化剤と反応させて式I (ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、AおよびBは式Iに対して示された意味を有し、基  $R^1$  は水素を表わし、そして  $R^4$  はベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の、飽和または不飽和  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を表わす)の化合物を得ることからなる、特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物の製造法。

3) 薬学的に許容しうる担体および/または賦形剤と混合してかまたはそれらとともに活性成分として特許請求の範囲第1項記載の式Iの1-フェニルイソキノリン誘導体を含有する薬学的組成物。

4) 特許請求の範囲第1項に記載された式Iの1-フェニルイソキノリン誘導体の有効量を患者に投与することによる抑鬱症の治療方法。

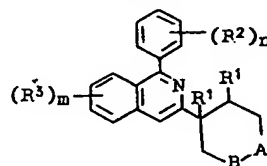
### 3. 発明の詳細な説明

ドイツ特許出願公開第2,246,307号公報によれば置換された3-ヒドロキシメチルイソキノリンは鎮痙作用を有する。その3位がアルキレンアミノ基で置換されており、そして鎮痛作用および抗抑鬱作用を有する3,4-ジヒドロイソキノリンはドイツ特許出願公開第3,150,876号公報により知られている。3位にピリジル置換基を有するイソキノリン〔Eur. J. Med. Chem.〕第10巻第603頁(1975年)参照〕はマイコプラズマ・ガリセプチウム (*Mycoplasma gallisepticum*) に対して活性である。ドイツ特許出願公開第2,210,667号公報にはイソキノリンの3位における置換基としてのジヒドロピリジンは冠状動

脈拡張剤として記載されている。

本発明は3位が塩基性の環で置換されており、そして向精神作用を有する新規な1-フェニルイソキノリン誘導体、それらの製造法、これらの化合物を含有する薬学的生成物およびそれらの使用に関する。

本発明は一般式I



I

〔ただし式中、 $m$ および $n$ は互いに独立して1または2を表わし、AおよびBは  $CH_2$  または  $N-R^4$  基(ただし式中、 $R^4$  は水素、ベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基である)を表わし、基  $R^1$  は水素を表わすか、または一緒になつて結合を表わし、

$R^2$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、 $C_1\sim C_6$ -アルキルまたは $C_1\sim C_6$ -アルコキシ基を表わし、そして $R^3$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、 $C_1\sim C_6$ -アルキルまたは $C_1\sim C_6$ -アルコキシ基、またはベンジルオキシ、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を表わす]の1-フェニルイソキノリン誘導体に関する。

一般式 I [ただし式中、 $m$ および $n$ は互いに独立して1または2を表わし、 $A$ および $B$ は $CH_2$ または $N-R^4$ 基(ただし式中、 $R^4$ は水素または直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和 $C_1\sim C_6$ -アルキル基である)を表わし、そして基 $R^1$ は水素を表わすかまたは一緒になつて結合を表わし、 $R^2$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、または $C_1\sim C_4$ -アルキルまたは $C_1\sim C_4$ -アルコキシ基を表わし、そして $R^3$ は水

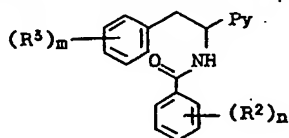
素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、または $C_1\sim C_4$ -アルキルまたは $C_1\sim C_4$ -アルコキシ基を表わす]を有するそれらの化合物が好ましい。

式 I [ただし式中、 $m$ および $n$ は1または2を表わし、 $A$ および $B$ は $CH_2$ または $N-R^4$ 基(ただし式中、 $R^4$ は水素または直鎖状または分枝鎖状の $C_1\sim C_4$ -アルキル基、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチル基である)を表わし、基 $R^1$ は水素を表わすか、または一緒になつて結合を表わし、 $R^2$ は好ましくはオルトおよび/またはパラ位における水素、弗素、塩素、臭素、ヒドロキシル、アミノ、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシを表わし、そして $R^3$ は好ましくは6位および/または7位における水素、弗素、塩素、臭素、ヒドロキシル、アミノ、メチル、エチル、メト

キシまたはエトキシを表わす]を有するそれらの化合物が特に興味深い。

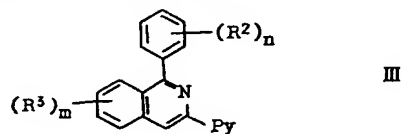
特に式 I [ただし式中、 $m$ および $n$ は1を表わし、 $A$ および $B$ は $CH_2$ または $N-R^4$ 基(ただし式中、 $R^4$ は水素、メチル、エチルまたはプロピルである)を表わし、基 $R^1$ は一緒になつて結合を表わし、 $R^2$ は好ましくはオルト位における水素、弗素、塩素、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシを表わし、そして $R^3$ は好ましくは6位および/または7位における水素、弗素、塩素、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシを表わす]を有するそれらの化合物がより一層興味深い。

一般式 I を有する化合物の製造法は以下の操作からなる。すなわちa)一般式 II



II

(ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$ および $R^3$ は一般式 I に対して記載された意味を有し、そしてPyは3-または4-ピリジル基を表わす)の化合物を高沸点の溶媒たとえばテトラリン、ジイソプロピルベンゼン、トリメチルベンゼン、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル中100~220℃の温度で脱水剤たとえば五酸化磷またはオキシ塩化磷と反応させて一般式 III



III

のイソキノリン誘導体を得る。つぎにこれを一般式 Z- $R^4$  (ただし式中、Zは沃素、臭素、塩素またはメシルまたはトシル基を表わし、そして $R^4$ はベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和 $C_1\sim C_6$ -アルキル基である)のアルキル化剤と反応させ、そして得られる第4

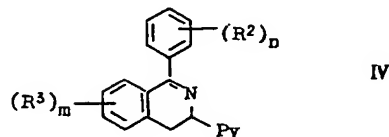
級ピリジニウム塩を金属水素化物錯体で還元して式 I (ただし式中、基  $R^1$  は一緒になつて結合を表わし、そして  $R^4$  はベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基である) の化合物を得るか、または b) 一般式 III の化合物を接触的に還元して一般式 I (ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$  および  $B$  は式 I に対して記載された意味を有し、そして基  $R^1$  および  $R^4$  は水素である) の化合物を得、そして場合によりこのようにして得られた一般式 I の化合物を一般式  $Z-R^4$  のアルキル化剤と反応させて一般式 I (ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$  および  $B$  は式 I に対して記載された意味を有し、基  $R^1$  は水素を表わし、そして  $R^4$  はベンジルまたは直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基を表わす) の化合物を得る。

a) 法においては化合物 II を一段階で完全な芳

テル、テトラヒドロフラン、エタノール、水またはこれらの溶媒の混合物中  $0^\circ \sim 100^\circ \text{C}$  の温度で水素化アルミニウムリチウム、水素化シアノ硼素ナトリウムまたは水素化硼素ナトリウムを用いて行われる。また文献 [「Synthesis」第 281 頁 (1979 年)、「J. Am. Chem. Soc.」第 102 巻第 1064 頁 (1980 年) および「Ann.」第 1963 頁 (1978 年)] に記載されているように塩基たとえば水酸化ナトリウムを加えるのも有利である。

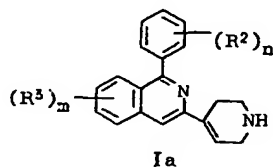
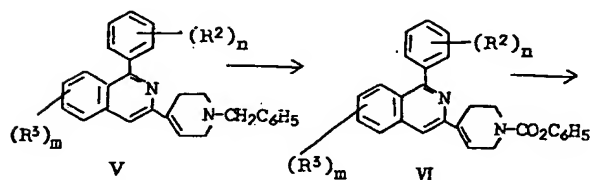
式 I (ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式 I に対して記載された意味を有し、基  $R^1$  は一緒になつて結合を表わし、そして  $R^4$  は水素原子を表わす) を有するそれらの化合物を製造するためには、一般式 V の化合物をフェニルクロロホルメートを用いてウレタン VI に変換し、そしてつぎに後者を希水酸化ナトリウム溶液で解裂して一般式 Ia の化合物を得る。

香族イソキノリン誘導体 III に変換するか、または最初に閉環を行つて 3,4-ジヒドロ化合物 IV

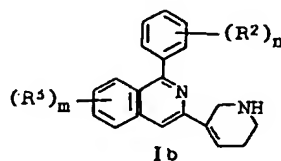


(ただし式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式 I に対して示された意味を有し、そして  $Py$  は 3-または 4-ピリジル基を表わす) を得、つぎに後者の化合物を脱水素してイソキノリン誘導体を得る。これは A. Pictet および F. W. Kay 両氏 [「Ber.」第 42 巻第 1973~1989 頁 (1909 年)] または E. Spath, F. Berger および W. Kuntera 氏等 [「Ber.」第 63 巻第 134~141 頁 (1930 年)] により詳述された方法と同様にして行われる。

つぎに化合物 III をアルキル化剤  $Z-R^4$  でアルキル化する。このようにして生成した第 4 級ピリジニウム塩の還元は有利には溶媒たとえばエー



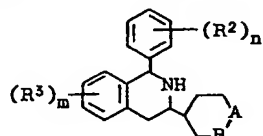
対応する 1,2,5,6-テトラヒドロ-3-ピリジル化合物の場合にも同様にこの反応順序で行うことができ、一般式 Ib



(ただし式中、基  $R^1$  は一緒になつて結合を表わ

し、そして $R^4$ は水素原子を被わす)の化合物が得られる。この反応は「J.Org.Chem.」第26巻第4057頁(1961年)および「J.Med.Chem.」第21巻第309頁(1978年)と同様にして行われる。

b)法においては一般式Ⅲの化合物をたとえばエタノール性塩酸中室温で且つ常圧下でパラジウム-動物炭または酸化白金を触媒として使用して理論量の水素を吸収するまで接触的に水素を添加する。この間に生成する副生成物は種々の量のテトラヒドロイソキノリン化合物Ⅶ



Ⅶ

(ただし式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ および $B$ は式Ⅰに対して記載された意味を有し、そして基 $N-R^4$ は $N-B$ に等しい)であり、それらはたとえばク

アミンと反応させるとオキシムが得られ、それを接触的に還元するとアミンが得られる。適当な酸クロリドとの反応により式Ⅱのアミドが得られる。

本発明による一般式Ⅰの化合物は中枢神経系に作用する。特にそれらはマウスにおいてテトラベナジンにより引き起こされた眼瞼下垂を解除する。さらにこれらの化合物はシナプトゾームにおけるノルエピネフリンの再取り込みを阻害する。これらの作用を有するために本発明による化合物は抗抑鬱作用を有する医薬において活性成分として使用することができる。

本発明の化合物の作用を評価するためにつきのようにして薬理学的試験が行われた。

#### A. 腹腔内投与後のマウスにおける急性毒性 (ALD<sub>50</sub>)

使用した実験動物は体重20~30gの雄性マ

ウス(ガスナー社、NMRI系)である。各群6匹の動物を試験した。上記の化合物を1mlメチルヒドロキシエチルセルロース(MH)に懸濁し、そして体重kgあたり10mlの容量でそれらの動物に腹腔内投与した。

一般式Ⅱの出発物質はつぎのようにして製造される。3-ピリジルベンジルケトン(3-シアノピリジンからベンジルマグネシウムクロリドを用いて得られる)〔「J.Am.Chem.Soc.」第78巻第674~676頁(1956年)参照〕。

4-シアノピリジンを用いて同様の反応を行うと4-ピリジルベンジルケトンが得られる。

上記と同一のケトンはエチルフェニルアセテートまたはベンジルシアニドのエチルニコチネートまたはエチルイソニコチネートとの縮合により得ることができ、そのことは「J.Med.Chem.」第12巻第851~854頁(1969年)に記載されている。

このようにして得られたケトンをヒドロキシル

ウス(ガスナー社、NMRI系)である。各群6匹の動物を試験した。上記の化合物を1mlメチルヒドロキシエチルセルロース(MH)に懸濁し、そして体重kgあたり10mlの容量でそれらの動物に腹腔内(1.p.)投与した。kgあたり3、10、30および100mgの投与量で本発明による化合物を腹腔内投与した。

急性致死量(ALD<sub>50</sub>)は化合物を投与して24時間以内に死亡した動物の数からグラフにより決定された。これは以下の表1に示される。

#### B. 腹腔内投与後のマウスにおいてテトラベナジンにより引き起こされた眼瞼下垂の防止

使用した実験動物は体重20~25gの雄性マウス(ガスナー社、NMRI系)である。各群5匹の動物を試験した。上記の化合物を1mlメチルヒドロキシエチルセルロースに懸濁し、そして体重kgあたり10mlの容量でそれらの動物に腹

腔内(i.p.)投与した。本発明による化合物は $K_p$ あたり5、10および20 $\mu$ gの投与量で腹腔内投与により試験した。対照群には活性成分を含有しないMBを10 $\mu$ g/ $K_p$ 腹腔内投与しただけである。

テトラベナジン(TBZ)を腹腔内投与する30分まえに上記の化合物を動物に投与した。対照群には試験物質で処理された動物と同一のスケジュールに従って単に1 $\mu$ gMBおよびTBZのみを投与した。

TBZを注射して(TBZ:40 $\mu$ g/ $K_p$ 腹腔内投与)30分後にそれらの動物を別々のプラスチックの箱に入れ、そして1分後に下記の表に従って眼瞼下垂を評価した。

#### 眼瞼下垂指数

眼を閉じる = 4 (100%眼瞼下垂)

1/2眼を閉じる = 3 (75%眼瞼下垂)

液(pH7.4)中で測定した。シナプトソームの懸濁液2.5mlを試験物質の存在下でまたは非存在下37℃でラベルされたノルエピネフリンとともにインキュベートした。インキュベーション時間は4分間である。つぎに氷冷することによりさらに取り込まれるのを中止した。非特異的な吸着を排除するために対照試料を別に同一条件下0℃でインキュベートした。

直径2.5mm、孔サイズ0.6マイクロメートルの硝酸セルロース濾紙を有するミリポア試験管を使用する膜濾過法を使用して取り込まれたノルエピネフリンの量を測定した。シナプトソームを減圧下で集取し、そしてパッカードリカルブシンチレーション計数器で放射能を測定した。集取したノルエピネフリンの量はインキュベーション混合物に加えられた放射能のパーセントとして記録した。

1/2眼を閉じる = 2 (50%眼瞼下垂)

1/4眼を閉じる = 1 (25%眼瞼下垂)

眼をあける = 0 (0%眼瞼下垂)

ED<sub>50</sub>として定義された薬量は平均の眼瞼下垂指数(最大4)を50%だけ減少させるような薬量である。結果は以下の表1に示される。

#### C. シナプトソームにおけるノルエピネフリンの再取り込みの抑制

ラット脳からシナプトソームをWhittaker氏の方法[A.Lajtha氏編「Handbook of Neurochemistry」第2巻第327~364頁(1969年)参照]により単離し、そしてSchachtおよびHeptner両氏の方法[「Biochemical Pharmacol.」第23巻第3413~3422頁]によりモノアミンの取り込みを測定した。<sup>14</sup>C-ノルエピネフリンの取り込みをグルコース11ミリモルを含有するクレーブス-ヘンセレイト(Krebs-Henseleit)の炭酸水素塩緩衝

以下の表1におけるIC<sub>50</sub>値(阻止濃度)は<sup>14</sup>C-ノルエピネフリンの取り込みを50%抑制する試験物質の濃度を示している。

毒性試験において得られた数値、テトラベナジンにより引き起こされた眼瞼下垂および本発明の数種の化合物による取り込みの抑制は以下の表1に示される。

表 1

化合物 実施例	ALD <sub>50</sub> mg/ $K_p$ i.p.	テトラベナジンにより引 き起こされた眼瞼下垂 ED <sub>50</sub> mg/ $K_p$ i.p.	ノルエピネフリン 取り込みの抑制 IC <sub>50</sub> $\mu$ mole/l
2	100	1.4	-
3	210	0.13	0.0056
6	100	0.79	0.0330
8	85	0.54	0.0100
11	300	0.49	-
13	300	0.50	0.0062
19	40	3.30	0.050
20	75	0.33	0.013
21	75	0.80	0.017
23	55	3.0	-
25	28	6.59	-
27	27	0.53	-

本発明による一般式 I の化合物およびそれらの薬学的に耐容しうる酸との塩は広い投与量範囲において抗抑癌活性を有する。もちろん投与される薬量水準は所要される治療の種類、化合物の性質および治療される哺乳動物の健康状態、種類および大きさによる。経口投与の場合、動物体重 kg あたり活性物質 0.1~50 ㎎ の投与量で満足すべき結果が達成されるが、人の場合には 1 日あたりの投与量は患者 1 人あたり活性物質 10~400 ㎎ 好ましくは 20~200 ㎎ であり、1 回に 10~100 ㎎ の量で投与することができ、1 日に 1~3 回投与するのが好ましい。静脈内注射または筋肉内注射により使用するためには投与量は 1 日あたり 2~150 ㎎ 好ましくは 5~100 ㎎ である。

上記の化合物は単独で使うことができ、また通常の薬学的補助剤および/または賦形剤

と混合することもできる。経口的に使用するためには通常の方法によりそれらの化合物を適当な投与形態たとえば錠剤、硬質ゼラチンカプセルまたは水性、アルコール性または油性の溶液に変換する。使用することができる不活性な賦形剤の例は炭酸マグネシウム、乳糖またはトウモロコシ澱粉である。特に適当な油性の賦形剤または溶媒の例は植物油たとえばオリーブ油またはヒマワリ油である。

本発明による化合物の塩はたとえば以下の酸すなわち塩酸、臭化水素酸または沃化水素酸、磷酸、硫酸、メチル硫酸、アミドスルホン酸、硝酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、こはく酸、酒石酸、乳酸、マロン酸、フマル酸、砒酸、くえん酸、りんご酸、粘液酸、安息香酸、サルチル酸、アセチルアミノ酢酸、4,4'-メチレン-ビス-(3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)

(エンボン酸)、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、アスコルビン酸、フェニル酢酸、p-アミノサリチル酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸または酸基を含有する合成樹脂たとえばイオン交換活性を有する合成樹脂を用いて生成される。この種の塩に対する適当な溶媒の例は水、生理食塩溶液またはアルコールたとえばエタノール、プロパンジオールまたはグリセロールであるが、糖溶液たとえばグルコースまたはマンニトール溶液または上記溶媒の混合物も適当である。この種の溶液は静脈内投与に対しても適当である。

#### a) 法

実施例 1 6,7-ジメトキシ-3-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-3-ピリジル)-1-フェニルイソキノリン

アセトン 400 ml 中に溶解した 6,7-ジメトキシ-1-フェニル-3-(3-ピリジル)イソキノリン 4.45 g に沃化メチル 2.8 g を加え、そしてその溶液を室温で 2 日間撈拌する。沈殿を戸別するとピリジニウム化合物 3.5 g が得られ、それをメタノール 300 ml および水 50 ml 中の水酸化ナトリウム 5.80 g に溶解し、そして水素化銅素ナトリウム 1.1 g を 0℃ で 2 回に分けて加える。この混合物を室温で一夜放置し、真空下でメタノールを留去し、そして残留物をトルエンおよび水に分配する。その乾燥したトルエン相から赤色油状物 2.5 g が単離される。クロロホルム/メタノール (95:5) の混合物を使用してシリカゲルのクロマトグラフィーを行うと淡黄色の樹脂 2.1 g が得られ、エタノール性塩酸を用いてそれを結晶性の塩酸塩 1.75 g (m.p. 203~207℃) に変換する。



出発物質はつぎのようにして製造される。

6,7-ジメトキシ-1-フェニル-3-(3-ピリジル)イソキノリン

ジエチレングリコールジエチルエーテル 150 ml 中の 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1-フェニル-3-(3-ピリジル)イソキノリン 5.0 g をパラジウム/動物炭(10%, 2.5 g) とともに窒素気流中 160℃ で 2.5 時間加熱する。触媒を分別し、その溶液を回転蒸発器で蒸発させ、そして残留物をエーテルで洗浄する。上記のイソキノリン化合物 4.0 g (m.p. 176~177℃) が単離される。

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1-フェニル-3-(3-ピリジル)イソキノリン

オキシ塩化磷 20 ml 中の N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ピリジル)エチル]ベンズアミド 1.8 g を 60℃ で 5 時間、

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ピリジル)エチルアミン

ヒドロキシルアミン塩酸塩 12.5 g を用いてピリジン 150 ml 中の 3,4-ジメトキシベンジル 3-ピリジルケトン 23.1 g をオキシムに変換する。オキシム 16.8 g (m.p. 119~121℃) が単離される。このオキシムをイソプロパノール 400 ml およびメタノール性アンモニア 200 ml に溶解し、そしてラネーニッケルを用いて室温で水素添加する。理論量の水素を吸収したのち、触媒を分別し、そしてその溶液を回転蒸発器で蒸発させる。さらに精製することなく油状のアミンをアミドに変換する。

3,4-ジメトキシベンジル 3-ピリジルケトン

エチルニコチネート 45.4 g および 3,4-ジメトキシベンジルシアニド 35.4 g の混合物をナトリウム 6 g およびエタノール 100 ml から製造さ

そして 120℃ で 1.5 時間攪拌する。この黄色沈殿を吸引濾過し、水 200 ml に溶解し、その溶液を炭酸カリウムでアルカリ性となし、そしてメチレンクロリドで 2 回抽出する。ジヒドロイソキノリン化合物 1.6 g (m.p. 180~182℃) が単離される。

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ピリジル)エチル]ベンズアミド

クロロホルム 200 ml 中の 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ピリジル)エチルアミン 14.9 g およびトリエチルアミン 12.1 g にクロロホルム 10 ml 中のベンゾイルクロリド 9.75 g を氷冷しながら加える。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、クロロホルムを真空下で留去し、そして残留物をトルエンおよび水で洗浄する。上記のアミド 18.5 g (m.p. 156~158℃) が得られる。

れたナトリウムエチレートの沸騰溶液に滴加する。この混合物を 5 時間逆流下で保持し、そして冷却したのちに水 1 L に注ぐ。過剰のニコチンエステルをトルエンを用いて除去し、そしてその水性溶液を氷酢酸で中和すると、 $\alpha$ -シアノ-3,4-ジメトキシベンジル 3-ピリジルケトン 50.7 g が結晶 (m.p. 149~152℃) として分離される。このシアノケトン (31.0 g) を 6N 塩酸中 80~90℃ で加水分解する。3,4-ジメトキシベンジル 3-ピリジルケトンの塩酸塩 (m.p. 188~191℃) はエタノールから結晶化し、そしてその遊離塩基は m.p. 60~64℃ である。この化合物をさらに精製することなくオキシムに変換する。

実施例 2 3-(1-エチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-1-(2-メチルフェニル)イソキノリン

エタノール50ml中のエチルヨージド2.5gを用いて1-(2-メチルフエニル)-3-(4-ピリジル)イソキノリン4.5gをN-エチルピリジニウムヨージドに変換する。7時間沸騰したのちエタノールを留去し、そして残留物をメタノール200mlおよび水25mlに溶解する。室温で水25ml中の水酸化ナトリウム1.2gを加え、ついで水酸化硼素ナトリウム1.7gを2回に分けて加える。室温で6時間保持したのちこの混合物を後処理し、そして実施例1と同様にクロマトグラフィーに付す。塩基(2.8g)は淡色の油状物として単離され、そしてエタノール性塩酸を用いてそれを塩酸塩(1.6g, m.p. 176~179℃)に変換する。

出発物質はつぎのようにて製造される。

1-(2-メチルフエニル)-3-(4-ピリジル)イソキノリン

と塩酸塩(m.p. 255~259℃)が得られる。

N-[2-フェニル-1-(4-ピリジル)エチル]-2-メチルベンゾアミド

クロロホルム800ml中の2-フェニル-1-(4-ピリジル)エチルアミン5.60gおよびトリエチルアミン6.0gに氷冷しながら2-メチルベンゾイルクロリド4.80gを加える。この混合物を室温で2時間撹拌し、つぎに炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄する。そのクロロホルム溶液を乾燥したのち溶媒を留去し、そして油状残留物をエーテルで結晶化する。アミド4.8g(m.p. 168~170℃)が単離される。

2-フェニル-1-(4-ピリジル)エチルアミン

ピリジン50ml中のベンジル4-ピリジルケトン5.34gおよびヒドロキシルアミン塩酸塩3.75gを4時間加熱して沸騰させる。冷却したのち

テトラリン800ml中のN-[2-フェニル-1-(4-ピリジル)エチル]-2-メチルベンゾアミド3.7gを五酸化磷2.40gおよび分散を改善するための尹過助剤であるセライト6.0gとともに180~200℃で5時間加熱する。120~140℃に冷却したのちさらに五酸化磷1.20gを加え、そしてその混合物を230℃(還流)で16時間加熱する。冷却したのちテトラリンを傾瀉により分離し、そして残留物をトルエンで数回洗浄する。洗浄した残留物をトルエンに懸濁し、そして撹拌しながら水を徐々に加える。水相を分離し、そして水酸化カリウムで強アルカリ性となす。生成物をトルエンで抽出し、そしてトルエンを留去したのちクロロホルム/酢酸エチル(8:2)を使用してシリカゲルのクロマトグラフィーに付す。油状の塩基2.5gが単離され、それをエタノール性塩酸で処理する

その混合物を水600ml中に撹拌しながら加え、そしてオキシム(5.6g, m.p. 194~196℃)を尹別する。このオキシムをイソプロパノール中でラネーニッケルを用いて50℃且つ常圧で水素を用いて水素添加する。通常の後処理を行つたのち上記のアミンが淡黄色油状物として得られる。

ベンジル4-ピリジルケトン

既知の方法によりベンジルマグネシウムクロリド化合物をエーテル中でマグネシウム削片6.6gおよびベンジルクロリド3.42gから製造する。氷冷しながらエーテル200ml中の4-シアノピリジン2.6gを上記のグリニヤ化合物に滴加すると密集した結晶の塊が生成し、それを室温で20時間撹拌する。

その反応混合物を水50mlおよび5N塩酸100mlを用いてゆつくりと加水分解する。水相を蒸

気浴上で15時間加熱し、炭酸カリウムでアルカリ性となし、そしてトルエンで抽出する。トルエン相を処理し、エーテルから結晶化したのち上記のケトン5.6g (m.p. 94~96°C)が単離される。

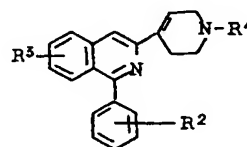
実施例3 1-(2-メチルフエニル)-3-(1,2,5,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-イソキノリン

クロロホルム150ml中の3-(1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-1-(2-メチルフエニル)イソキノリン7.7gおよびトリエチルアミン8.1gにフェニルクロロホルメート12.5gを0°Cで滴加する。この反応混合物を室温で15時間攪拌する。溶媒を留去したのち、残留物をトルエンおよび0.2N水酸化ナトリウム溶液に分配する。トルエン相を蒸発させ、エタノール200ml中の残留物を10

g水酸化ナトリウム溶液200mlを用いて60°Cで17時間加水分解する。溶媒を再び留去し、そして残留物をトルエンに溶解し水洗する。無定形の塩基4.5gが単離され、エタノール性塩酸で処理すると上記の塩酸塩1.9g (m.p. 276~278°C)が得られる。

表2および3の化合物は上記の実施例と同様にして製造することができる。

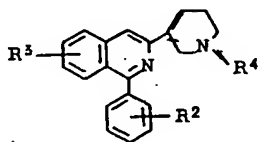
表 2



実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	塩 m.p.(°C)
4	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	塩酸塩290~294
5	CH <sub>3</sub>	H	H	塩酸塩195~198
6	CH <sub>3</sub>	2-Cl	H	塩酸塩191~193
7	CH <sub>2</sub> -	2-CH <sub>3</sub>	H	塩酸塩279~281

実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	塩 m.p.(°C)
8	CH <sub>3</sub>	2-F	H	塩酸塩208~211
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	塩酸塩189~193
10	CH <sub>3</sub>	H	6-Cl	塩酸塩320~323
11	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	塩酸塩213~215
12	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	塩酸塩260~262
13	H	H	H	塩酸塩327
14	CH <sub>3</sub>	H	6,7-ジメトキシ	塩酸塩245~247
15	H	H	6,7-ジメトキシ	塩酸塩278~281

表 3



実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	塩 m.p.(°C)
16	CH <sub>3</sub>	H	6,7-ジメトキシ	塩酸塩203~207
17	CH <sub>2</sub> -	H	6,7-ジメトキシ	塩酸塩239~240
18	H	H	6,7-ジメトキシ	塩酸塩224~227

実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	塩 m.p.(°C)
19	CH <sub>3</sub>	H	H	塩酸塩219~221
20	H	H	H	塩酸塩239~240

## b) 法

実施例2 1-フェニル-3-(4-ピペリジニル)イソキノリン

1-フェニル-3-(4-ピリジル)イソキノリン7.7gをエタノール800ml中室温で且つ常圧で、24時間酸化白金0.5gを用いて水素添加する。触媒を分別し、その溶液を回転蒸発器で蒸発させ、そして残留物をクロロホルムおよび水に分配する。クロロホルム溶液を蒸発させ、そして残留物をエーテルに溶解する。1-フェニル-3-(4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン1.95g (m.p. 141~142°C)が結晶化する。

母液には物質の混合物5.6gが含有されてお

り、それをクロマトグラフィーにより分離する。  
1-フェニル-3-(4-ピペリジニル)イソキノリン2.8gが単離され、その塩酸塩は238~242℃で融解する。

実施例22 1-(2-メチルフェニル)-3-(4-ピペリジニル)イソキノリン塩酸塩

上記表題の化合物(m.p.235~236℃)は実施例21に記載されたのと同様の方法により1-(2-メチルフェニル)-3-(4-ピペリジニル)イソキノリンから得られる。

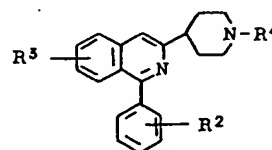
実施例23 3-(1-アリル-4-ピペリジニル)-1-(2-メチルフェニル)イソキノリン、

炭酸カリウムを使用して1-(2-メチルフェニル)-3-(4-ピペリジニル)イソキノリン塩酸塩1.3gから塩基を遊離させ、そして

トルエン40mlに溶解する。この溶液を炭酸ナトリウム0.82g、炭化カリウム0.1gおよびアシルブロミド0.61gとともに室温で15時間、そしてつぎに50℃で2時間撹拌する。この反応混合物をトルエンおよび水に分配し、そのトルエン溶液から淡色の油状物1.2gを単離する。この油状物はイソプロパノール中で稀酸を用いてその塩酸塩1.4g(m.p.217~219℃)に変換することができる。

表4の化合物は上記の実施例21~23におけると同様にして製造することができる。

表 4



実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	塩	m.p.(°C)
24	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	塩酸塩	無定形
25	-CH <sub>3</sub>	H	H	塩酸塩	249~252
26	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	塩酸塩	無定形
27	-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	塩酸塩	201~202

第1頁の続き

⑫発明者

ハンスイェルク・クルーゼ  
ドイツ連邦共和国デー-6233ケ  
ルクハイム/タウヌス・フエル  
トベルクシュトラッセ70

特許出願人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 山下

